



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Carta al Editor

Test rápidos antigénicos o PCR en tiempo real para SARS-CoV-2, ¿qué test usar y por qué?



Antigen-detecting rapid tests or real-time PCR, what test to use and why?

Sr. Editor:

Hemos leído con interés la carta de Marco et al.¹ en referencia a la baja sensibilidad de los test rápidos antigénicos (TRA) para cribar la infección por SARS-CoV-2.

Los autores reportan un brote de SARS-CoV-2 ocurrido en un módulo penitenciario, tras diagnosticar tres casos por TRA, realizan un cribado a un total de 81 reclusos, con una incidencia (por TRA) de infección por SARS-CoV-2 del 11% (9/81). Entre tres y cinco días más tarde un nuevo cribado por PCR en tiempo real (rt-PCR) a los 72 casos inicialmente negativos reporta una positividad del 37% (27/72). Los autores identifican los resultados previos de TRA como falsos negativos, concluyen que dada la baja sensibilidad de los TRA para el cribado del SARS-CoV-2, debería usarse la rt-PCR como técnica preferente.

Es vital comprender algunos puntos importantes de las estrategias de cribado con TRA, como la correcta interpretación del resultado, el momento adecuado para realizarlos y las ventajas de estos test sobre la rt-PCR.

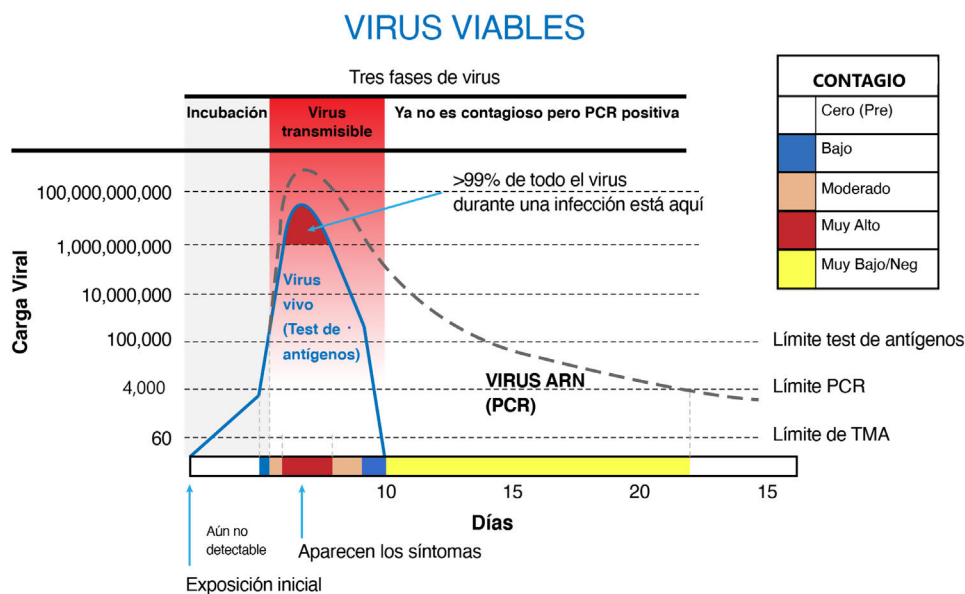
Los TRA tienen una alta sensibilidad para detectar a las personas con elevada carga viral y potencial de transmisión del virus (sintomáticos y asintomáticos)². Esta capacidad está relacionada

con la carga viral del paciente, que podría relacionarse con el «cycle threshold» (Ct) de las rt-PCR, un marcador indirecto de la carga viral en un sujeto infectado. Los TRA son eficaces para diagnosticar infectados con Cts < 25, que se correlacionan con virus que crecen en cultivos celulares y son transmisibles^{3,4}, en estos casos los TRA han demostrado sensibilidades cercanas al 100%². Los TRA por tanto podrían ser frecuentemente negativos a partir del 5º día de clínica (o 10º día de exposición) y universalmente en sujetos con baja carga viral.

El control con rt-PCR realizada entre tres y cinco días posteriores al cribado inicial reporta una tasa de positividad del 37% en sujetos con TRA negativo previo. La amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) de SARS-CoV-2 con rt-PCR o TMA (*transcription-mediated amplification*) detecta resultados positivos hasta varios días o semanas, respectivamente, tras la resolución clínica, cuando los sujetos ya no tienen capacidad de generar transmisión.

Por tanto, TRA y rt-PCR capturan escenarios distintos de la enfermedad. Los TRA ofrecen resultados positivos durante un período menor de tiempo, con relación a la fase aguda de la infección.

Si analizamos la cinética viral del SARS-CoV-2 (fig. 1), observamos que las estrategias de cribado frecuente con test de antígenos son igual de eficaces para detectar a las personas contagiosas del virus, que una más espaciada basada en una rt-PCR⁵. La diferencia se debe a las características de cada test, los TRA con test «versátiles» que pueden ser utilizados en cualquier entorno, tienen un coste bajo y tienen la ventaja de dar un resultado en 15 minutos, al contrario de la rt-PCR. Aplicar una estrategia de cribado con TRA podría identificar el mismo número de personas trasmisoras del virus comparada con rt-PCR.



Adaptado de Michael Mina, MD, PhD, Harvard T.H. Chan School of Public Health/Medical School

Figura 1. Fases de la infección por SARS-CoV-2.

Volviendo al reporte de Marco et al., sería útil conocer las Cts de las muestras positivas por rt-PCR a los tres y cinco días del testado inicial, sobre todo para saber el real riesgo de contagiosidad de estos pacientes. Las Cts superiores a 25–30 tienen un riesgo bajo de transmisión viral y una alta probabilidad de resultar negativas en un TRA, con independencia de la presencia o ausencia de síntomas. La negatividad en TRA y positividad en rt-PCR posterior en sujetos ya aislados, básicamente sugiere que el Ct es elevado y estamos capturando la fase final o una infección ya resuelta.

Esto es especialmente cierto con TMA, una técnica ultrasensible que detecta hasta 60 copias de SARS-CoV-2 (en lugar de las 3.000–5.000 copias de la rt-PCR)⁶. La TMA es la técnica más habitualmente usada en la actualidad en grandes estrategias de cribado, por la posibilidad de agrupar muestras en el laboratorio (*pooling*) y se puede mantener positiva hasta más allá de las ocho semanas del contagio.

En resumen, creemos que TRA y NAAT (rt-PCR o TMA) capturan fenómenos distintos. Cuando se desee identificar de una manera sencilla sujetos con potencial de transmisión de SARS-CoV-2, los TRA son la herramienta idónea. Cuando se desee un cribado para una cohorte transversal que identifique al mayor número posible de sujetos infectados (actual o recientemente), la NAAT será la técnica que capturará el mayor número de casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marco A, Solé C, Abdo IJ, Turu E. Low sensitivity of rapid antigenic tests as a screening method in an outbreak of SARS-CoV-2 infection in prison. *Enferm infect y microbiol clin*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2021.01.016>.

2. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses – Wisconsin September–October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1642–7.
3. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Oct;99:328–33.
4. Alemany A, Baro B, Ouchi D, Ubals M, Corbacho-Monné M, Rodon J, et al. Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test. *J Infect [Internet]*. 2021 [consultado 8 Ene 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.20223198>.
5. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity – A Strategy for Containment. *N Engl J Med*. 2020;383 [consultado 7 Oct 2020].
6. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr;58(5).

Boris Revollo Barriga* y Josep M. Llibre Codina

Servicio de enfermedades infecciosas y Fundación Lucha contra el Sida y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: brevollo@flsida.org
(B. Revollo Barriga).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.001>

0213-005X/ © 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Respuesta a «Test rápidos antigénicos o PCR en tiempo real para SARS-CoV-2, ¿qué test usar y por qué?»



Reply to «Antigen-detecting rapid tests or real-time PCR, what test to use and why?»

Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios de Revollo y Llibre¹ a la carta recientemente publicada por nuestro grupo sobre un brote de infección por SARS-CoV-2 ocurrido en la prisión de Figueras (Girona)². Recordamos que entre el 23 y el 25 de diciembre se detectó la infección mediante test rápido antigénico (TRA) en 3 reclusos sintomáticos leves. Por ello, la tarde del 25 de diciembre se cribó con TRA a los 81 internos restantes de ese módulo penitenciario, obteniéndose 9 resultados positivos. El 28 de diciembre se realizó rt-PCR a los 72 casos con TRA previo negativo y en 27 (37,5%) la rt-PCR fue positiva. La sensibilidad del TRA en este escenario fue del 25%, muy baja, y por eso la comunicamos.

Por motivos de extensión, en nuestra carta inicial no incluimos algún dato de la población estudiada que, dados los comentarios de Revollo y Llibre, puede ser relevante. En las prisiones de Cataluña desde el 1 de julio de 2020 se criba con rt-PCR a la población que ingresa en prisión. El 46,2% de los infectados del brote habían ingresado después de esa fecha y disponían de una rt-PCR previa negativa, y el resto de infectados llevaban en prisión muchos meses y no habían sido diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 ni habían sido estudiados por contacto estrecho con algún infectado. Por consiguiente, la posibilidad de que hubiera una rt-

PCR persistentemente positiva o residual en algún infectado, riesgo comentado por Revollo y Llibre, la estimamos extremadamente improbable. En cuanto al uso de los umbrales de ciclo o rt-«*cycle threshold*» (Ct), al que también aluden, su utilidad en fases iniciales de la infección es baja, ya que los valores son variables en el tiempo³. De hecho, nosotros los empleamos muy poco, casi exclusivamente para evaluar la contagiosidad en casos con PCR persistentemente positiva en los que el aislamiento se prolonga y el «alta terapéutica» sin conocer la contagiosidad resulta un riesgo en un medio cerrado.

Coincidimos con Revollo y Llibre en la alta sensibilidad de los TRA para detectar casos sintomáticos con elevada carga viral y potencial de transmisión, muy frecuentes en los 5 primeros días. Sin embargo, con los datos actuales no hay la misma seguridad en cuanto a su uso en pacientes presintomáticos o asintomáticos. Los CDC sugieren que en ocasiones los TRA negativos deben ser considerados «presuntivos» y en algunas circunstancias (contacto con infectado o prevalencia de infección comunitaria alta) plantean la conveniencia de confirmar el resultado con una prueba que amplifique ácidos nucleicos (NAAT) de SARS-CoV-2⁴. Otras agencias, como la Cochrane, también han confirmado que en general hay menor sensibilidad del TRA en pacientes asintomáticos y más en entornos con alta prevalencia de infección⁵. Aunque es cierto que los TRA han mostrado alta sensibilidad cuando se trata de infectados con Ct < 25, como refieren Revollo y Llibre, los umbrales de ciclo, como se ha comentado, son dinámicos y varían con el tiempo y, además, los casos con Ct < 25 posiblemente no incluyan todos los casos con potencial de riesgo.

Por otra parte, las estrategias diagnósticas no pueden ser similares en un escenario con baja o nula circulación viral (escenario A) que en uno con alta circulación viral y brotes localizados (escena-